

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

MEDICINOS AKADEMIJA

MEDICINOS FAKULTETAS

PULMONOLOGIJOS KLINIKA

ATSPARIOS TUBERKULIOZĖS GYDYMO IŠEITYS

Baigiamasis mokslinis darbas

Medicinos vientisųjų studijų programa

Mokslinis vadovas: prof. Skaidrius Miliauskas

Darbo autorius: Ieva Gaudiešiūtė

Kaunas

2017

TURINYS

1. SANTRAUKA.....	4
2. SUMMARY.....	5
3. INTERESŲ KONFLIKTAS	6
4. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS	6
5. PADĖKA	6
6. SANTRUMPOS.....	7
7. SAŲOKOS.....	9
8. ĮVADAS	11
9. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI	12
10. LITERATŪROS APŽVALGA	13
10.1 Atsparios TB formos	13
10.2 Vaistams atsparios TB problema Baltijos šalyse.....	13
10.3 Vaistams atsparios TB rizikos veiksniai Europoje ir pasaulyje	13
10.4 Veiksniai, turintys įtakos vaistams atsparios TB baigtims Rytų Europoje ir Lietuvoje.....	14
10.5 Veiksniai, turintys įtakos vaistams atsparios TB gydymo baigtims Azijoje	14
10.6 Veiksniai, turintys įtakos vaistams atsparios TB gydymo baigtims Afrikoje	14
10.7 Rekomendacijos.....	15
11. TYRIMO METODIKA.....	16
12. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS	17
12.1 Lytis ir amžius	17
12.2 Atsparumo vaistams nuo TB formų pasiskirstymas tarp pacientų	17
12.3 Gretutinės ligos.....	17
12.4 Klinikinės TB ypatybės	17
12.5 Žalingi įpročiai	18
12.6 Gydymo išeičių pasiskirstymas tarp tiriamųjų	18
12.7 Vaistų atsparumo formos įtaka vaistams atsparios TB gydymo baigtims.....	18

12.8	Gretutinių ligų įtaka vaistams atsparios TB gydymo baigtims.....	19
12.9	Klinikinių TB ypatybių įtaka vaistams atsparios TB gydymo baigtims.....	20
12.10	Žalingų įpročių įtaka gydymo baigtims.....	21
12.11	Amžiaus įtaka vaistams atsparios TB gydymo baigtims	22
12.12	Lyties įtaka vaistams atsparios TB gydymo baigtims	22
13.	IŠVADOS.....	24
14.	REKOMENDACIJOS.....	25
15.	LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	26

1. SANTRAUKA

Ievos Gaudiešiūtės magistrinis baigiamasis darbas „Atsparios tuberkuliozės gydymo išeitys“. Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. Kaunas, 2017.

Tikslas. Išsiaiškinti ir įvertinti veiksnius, turinčius įtakos vaistams atsparios tuberkuliozės (TB) gydymo išeitims.

Uždaviniai. Nustatyti ir įvertinti atsparios TB gydymo išeičių priklausomybę nuo: atsparumo medikamentams; gretutinių ligų (AIDS, cukrinio diabeto, lėtinės inkstų ligos, onkologinių ligų); TB klinikinių ypatybių – TB formos ir išplitimo plaučiuose, RAB tyrimo rezultato skrepliuose gydymo pradžioje; žalingų įpročių; paciento lyties bei amžiaus diagnozės nustatymo metu.

Tyrimo metodika. Į tyrimą įtraukti 64 pacientai, 2014 m. gydyti LSMUL KK filiale Romainių TB ligoninėje Rezistentinės TB skyriuje ir LSMUL KK Pulmonologijos klinikoje dėl vaistams atsparios plaučių TB. Atlikta retrospektyvinė ligos istorijų duomenų analizė, įvertintos dažniausios gydymo išeitys ir jų ryšys su skirtingais veiksniais. Gydymo išeitys išskirtos į palankias (pasveikimas) ir nepalankias (mirtis, gydymo nesėkmė, gydymo nutraukimas). Tyrimo duomenys gauti iš ligos istorijų ir Lietuvos TB registro. Statistinė duomenų analizė atlikta, naudojant statistinę programą SPSS 20.0, gydymo išeičių su skirtingais veiksniais ryšio nustatymui taikytas Chi kvadrato testas. Skirtumas laikytas statistiškai reikšmingu, jei $p < 0,05$.

Tyrimo rezultatai. Tarp 64 tiriamųjų daugiausiai buvo *pre-XDR-TB* atvejų – 35,9%. 54,7% visų gydymo baigčių buvo nepalankios (mirtis 23,5%, gydymo nutraukimas 28,1%, gydymo nesėkmė 3,1%). Veiksniai, susiję su letalia gydymo išeitimi, buvo gretutinė onkologinė liga, diseminuota TB, TB išplitimas visose 5 plaučių skiltyse. Alkoholio vartojimas bei 50 m. ir vyresnis amžius buvo susiję su nepalankiomis gydymo išeitimis (mirtimi, gydymo nutraukimu). Pasveikimas buvo dažnesnis, esant amžiui < 50 m., nevartojant alkoholio, sergant infiltracine TB, esant išplitimui ne daugiau kaip 2 plaučių skiltyse, esant neigiamam RAB tyrimu skrepliuose gydymo pradžioje. Visais atvejais $p < 0,05$.

Tyrimo išvados. Daugiau nei pusė gydymo išeičių buvo nepalankios. Nustatytas jų ryšys su gretutine onkologine liga, diseminuota TB, didesniu išplitimu plaučių skiltyse, alkoholio vartojimu ir vyresniu pacientų amžiumi. Tuo tarpu infiltracinė TB, mažesnis išplitimas plaučių skiltyse, RAB(-) tyrimo rezultatas gydymo pradžioje, alkoholio nevartojimas ir jaunesnis amžius – palankios gydymo baigties prognostiniai veiksniai.

2. SUMMARY

Master's thesis 'Treatment Outcomes of Drug-Resistant Tuberculosis', by Ieva Gaudiešiūtė. Lithuanian University of Health Sciences (LUHS), Kaunas, 2017.

Objective. To determine treatment outcomes among drug-resistant tuberculosis (DR-TB) and factors associated with these outcomes.

The tasks of the research. To determine and evaluate the association between outcomes among DR-TB and the following factors: drug resistance profile; comorbidity (AIDS, diabetes mellitus, chronic kidney disease, underlying oncological disease); clinical features of TB (clinical forms of TB, outspread of TB in the lungs, acid-fast bacilli smear positivity at the start of the antituberculous treatment; addictions (smoking, alcohol abuse); patient's sex and age at the onset of diagnosis.

Methodology. The study includes 64 patients who were treated for DR-TB in the hospital of LUHS Kaunas clinics Pulmonology Clinic and its branch Romaniai Tuberculosis' Hospital in 2014. The retrospective analysis of patients' case-histories and the data from the Lithuanian Tuberculosis' Registry was conducted. The most common outcomes and their association with various factors were evaluated. The outcomes were divided into two groups: successful (treatment success) and unsuccessful (death, treatment failure, treatment default). Statistic data analysis was performed using statistical program SPSS 20.0; Chi square test was performed to determine the connection between treatment outcomes and various factors. The differences were identified as statistically significant when $p < 0,05$.

Results. Out of 64 patients diagnosed with DR-TB, the majority (35,9%) had pre-XDR-TB. 54,7% of all outcomes were unsuccessful (death 23,5%, treatment default 28,1%, treatment failure 3,1%). Following the data analysis it was observed that factors which can be associated with death are as follows: disseminated TB, outspread of TB in 5 lobes, underlying oncological disease. Alcohol abuse and older age were associated with death and treatment default. Treatment success can be associated with younger age, no consumption of alcohol, infiltrative TB and acid-fast bacilli smear negativity at the start of the antituberculous treatment. In all cases $p < 0,05$.

Conclusions. More than half of the treatment outcomes were unsuccessful. While underlying oncological disease, disseminated TB, outspread in all lobes, alcohol abuse and older age were associated with unsuccessful outcomes, infiltrative TB, less outspread, acid-fast bacilli smear negativity, no consumption of alcohol and younger age were considered to be prognostic factors for successful treatment.

3. INTERESŲ KONFLIKTAS

Autorei interesų konflikto nebuvo.

4. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS

Etikos komiteto leidimą išdavė Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centras

Leidimo numeris: BEC-MF-382

Leidimas išduotas: 2016-03-23

5. PADĖKA

Norėčiau nuoširdžiai padėkoti savo baigiamojo mokslinio darbo vadovui profesoriui Skaidriui Miliauskui, gydytojai Gretai Musteikienei, LSMUL KK filialo Romainių tuberkuliozės ligoninės poliklinikos vedėjai gydytojai Stanislavai Manukian bei kitiems LSMUL KK filialo Romainių tuberkuliozės ligoninės darbuotojams už pagalbą, renkant duomenis tyrimui ir ruošiant magistrinį darbą.

6. SANTRUMPOS

AIDS (angl. *acquired immune deficiency syndrome*) – įgytas imuniteto nepakankamumo sindromas

Am – amikacinas

ARV – antiretrovirusinė (terapija)

CD – cukrinis diabetas

Cm – kapreomicinas

DVA-TB – daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė (angl. *MDR-TB*)

ES – Europos sąjunga

FQ – fluorchinolonai

H – izoniazidas

YVA-TB – ypač vaistams atspari tuberkuliozė (angl. *XDR-TB*)

Km – kanamicinas

LIL – lėtinė inkstų liga

LR SAM – Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija

LSMUL KK – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos

M. tuberculosis – *Mycobacterium tuberculosis*

PAR – Pietų Afrikos respublika

Pre-XDR-TB – *pre-extensively drug-resistant tuberculosis* (lietuvių kalboje tikslios santrumpos nėra, todėl tekste vartojamas angliškas terminas ir santrumpa – aut. past.)

PSO – Pasaulinė sveikatos organizacija

R – rifampicinas

RAB – rūgščiai atsparios bacilos

RTL – Romainių tuberkuliozės ligoninė

TB – tuberkuliozė

TM – tuberkulozės mikobakterijos

ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas

7. SĄVOKOS

Beijing genotipo šeimos padermės – tai *Mycobacterium tuberculosis* padermės, lemiančios tuberkuliozės protrūkius ir susijusias su vaistams atspariomis tuberkuliozės formomis.

Cirozinė tuberkuliozė – forma, kuriai būdingas jungiamojo audinio peraugimas pažeistame plautyje ir pleuroje.

Daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė – liga, kurią sukelia tuberkuliozės mikobakterijų formos, atsparios bent rifampicinui ir izoniazidui.

Diseminuota tuberkuliozė – tuberkuliozės židiniai apima ne mažiau kaip 2 vieno plaučio arba ne mažiau kaip 3 abiejų plaučių segmentus.

Fibrokaverninė tuberkuliozė – tuberkuliozės forma, kuriai būdinga tai, jog susiformuoja kavernos (dažniausiai plaučių viršūnėse) storomis sienelėmis.

Gydymo nesėkmė – gydymo rezultatas, traktuojamas kaip tuberkuliozės mikobakterijų nustatymas skreplių pasėlyje po 4-5 mėn. gydymo vaistais nuo tuberkuliozės.

Infiltracinė tuberkuliozė – dažniausia tuberkuliozės forma; išsivysto, susidarius specifiniam tuberkulioziniam plaučių parenchimos infiltratui.

Ypač vaistams atspari tuberkuliozė – liga, kurią sukelia tuberkuliozės mikobakterijų formos, atsparios izoniazidui, rifampicinui, bet kuriam fluorchinolonui ir nors vienam iš antros eilės injekcinių vaistų – kapreomicinui, amikacinui ar kanamicinui.

Kaverninė tuberkuliozė – nepalankios infiltracinės ar diseminuotos tuberkuliozės eigos pasekmė; susidaro įvairaus dydžio, kartais su skysčio paviršiumi, ertminiai dariniai (kavernos).

Monorezistentiška tuberkuliozė – liga, kurią sukelia tuberkuliozės mikobakterijų formos, atsparios vienam vaistui nuo tuberkuliozės.

Polirezistentiška tuberkuliozė – liga, kurią sukelia tuberkuliozės mikobakterijų formos, atsparios daugiau nei vienam vaistui nuo tuberkuliozės (štamai šiuo atveju gali būti atsparūs arba izoniazidui, arba rifampicinui, bet ne abiemis vaistams vienu metu).

Pre-extensively drug-resistant tuberculosis (lietuvių kalboje tikslaus atitikmens nėra – aut. past.) – taip anglų kalboje vadinama tuberkuliozės forma, kurią sukelia atsparios izoniazidui, rifampicinui ir bet

kuriam fluorchinolonui arba bet kuriam iš antros kartos injekcinių vaistų (kapreomicinui, amikacinui, kanamicinui) tuberkuliozės mikobakterijų padermės.

Rūgščiai atsparios bacilos – tuberkuliozei būdingos lazdelės formos bacilos, kurias galima pamatyti per mikroskopą (vertinamas *Ziehl-Nielsen* būdu dažytas skreplių tepinėlis).

Vaistams atspari tuberkuliozė – liga, sukeliama tuberkuliozės mikobakterijų, atsparių vienam ar daugiau vaistų nuo tuberkuliozės.

8. ĮVADAS

Tuberkuliozė (TB) vis dar išlieka viena labiausiai paplitusių infekcinių ligų pasaulyje, sąlygojanti didelį sergamumą ir mirštamumą [1,2]. Trečdalis pasaulio gyventojų yra infekuoti TB galinčiu sukelti mikroorganizmu, vadinamu *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) [3]. Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, 2015 m. nustatyta 10,4 mln. naujų TB atvejų, kurių 1,8 mln. išeitys buvo letalios [4]. Nors Lietuvoje dėl tiesioginių TB komplikacijų mirčių registruojama santykinai mažai, sergamumas TB yra vienas didžiausių Europos sąjungoje (ES) – Lietuvoje nustatomi vidutiniškai 56 nauji TB atvejai 100 000 gyventojų per metus [4]. Rimtu iššūkiu, siekiant optimalios TB kontrolės, tapo vaistams atsparios TB formos – daugeliui vaistų atspari TB (DVA-TB) bei ypač vaistams atspari TB (YVA-TB), dažniausiai sąlygota netinkamo DVA-TB gydymo [5,6]. Mūsų valstybėje tai labai aktualu – tarp PSO Europos regiono šalių, registruojančių bent 30 vaistams atsparios TB atvejų ir atliekančių atsparumo antros eilės vaistams tyrimus, didžiausias sergamumas YVA-TB nustatytas Lietuvoje – 24,7% visų vaistams atsparios TB atvejų. [7]. Ir nors vaistams jautrios TB gydymo rezultatai Lietuvoje yra neblogi, to negalima pasakyti apie vaistams atsparią TB – dažni gydymo nutraukimo atvejai ir nepakankamas pajėgumas tinkamai kontroliuoti ambulatorinį TB gydymą dažnai lemia letalias gydymo išeitis [5]. Negana to, pastebėta, kad Lietuvoje išgyvenamumo vidurkis, sergant vaistams atsparia TB, nesiekia net 5 metų [8].

Šio darbo uždaviniai – išsiaiškinti pacientų, gydytų dėl atsparios TB 2014 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose (LSMUL KK) Pulmonologijos klinikoje ir LSMUL KK filiale Romainių TB ligoninėje (RTL) Rezistentinės TB skyriuje, gydymo išeitis bei kokią įtaką joms turėjo atsparumo vaistams nuo TB formos, gretutinės ligos, klinikinės TB ypatybės, mikroskopinio skreplių tyrimo radiniai, žalingi pacientų įpročiai, lytis ir amžius diagnozės nustatymo metu.

9. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas. Išsiaiškinti ir įvertinti veiksnius, turinčius įtakos vaistams atsparios TB gydymo išeitims.

Darbo uždaviniai.

1) Nustatyti ir įvertinti atsparios TB gydymo išeičių priklausomybę nuo atsparumo medikamentams (DVA-TB, *pre-extensively drug-resistant tuberculosis (pre-XDR-TB)*, YVA-TB, polirezistentiška TB).

2) Nustatyti ir įvertinti atsparios TB gydymo išeičių priklausomybę nuo gretutinių ligų: įgyto imuninio nepakankamumo sindromo (AIDS), cukrinio diabeto (CD), lėtinės inkstų ligos (LIL), onkologinių ligų.

3) Nustatyti ir įvertinti atsparios TB gydymo išeičių priklausomybę nuo TB klinikinių ypatybių: formos (infiltracinė, diseminuota, fibrokaverninė, cirozinė), proceso išplitimo plaučiuose (nuo 1 iki 5 skilčių), rūgščiai atsparių bacilų (RAB) skrepliuose tyrimo rezultato gydymo pradžioje.

4) Nustatyti ir įvertinti atsparios TB gydymo išeičių priklausomybę nuo paciento žalingų įpročių (rūkymo, alkoholio vartojimo).

5) Nustatyti ir įvertinti atsparios TB gydymo išeičių priklausomybę nuo paciento lyties bei amžiaus diagnozės nustatymo metu.

10. LITERATŪROS APŽVALGA

10.1 Atsparios TB formos

DVA-TB (angl. *multidrug-resistant tuberculosis*, arba *MDR-TB*) yra liga, kurią sukelia *M. tuberculosis* formos, atsparios bent rifampicinui (R) ir izoniazidui (H) [9], tuo tarpu YVA-TB (angl. *extensively drug-resistant tuberculosis*, arba *XDR-TB*) sąlygoja *M. tuberculosis* formos, atsparios H, R, bet kuriam fluorochinolonui (FQ) ir nors vienam antros eilės injekcinių vaistų – kapreomicinui (Cm), amikacinui (Am) ar kanamicinui (Km) [9,10]. Kai kurių autorių išskiriama ir tarpinė grupė – *pre-XDR-TB* (angl. *pre-extensively drug-resistant tuberculosis*), neturinti tikslaus vertimo į lietuvių kalbą. Tai TB forma, kurią sąlygoja atsparios H, R ir bet kuriam FQ arba bet kuriam iš antros kartos injekcinių vaistų *M. tuberculosis* padermės [11]. Egzistuoja ir kitos atsparumo vaistams formos – monorezistentiška TB (atsparumas tik vienam pirmos eilės vaistui nuo TB) bei polirezistentiška TB (atsparumas daugiau nei vienam pirmos eilės vaistui nuo TB, tačiau atsparių vaistų derinyje negali būti H ir R kartu) [9]. 2014 m. PSO patvirtintas R atsparios TB terminas apibrėžia atsparumą R, nustatytą fenotipiniais ar genotipiniais metodais [9].

10.2 Vaistams atsparios TB problema Baltijos šalyse

Pastebima, kad 88% visų vaistams atsparių TB atvejų pasitaiko vidutinių ar didelių pajamų šalyse [2]. Baltijos šalyse, lyginant su likusia ES, DVA-TB ir YVA-TB rodiklis yra aukščiausias; čia atsiranda vis atsparesnių *M. tuberculosis* padermių, – iš 2009 m. Latvijoje, Lietuvoje ir Estijoje gydymui registruotų DVA-TB ir YVA-TB pacientų, 49,7% sirgo DVA-TB, 42,1% – *pre-XDR-TB*, 13,1% sirgo YVA-TB [12]. Tarp PSO Europos regiono šalių, registruojančių bent 30 vaistams atsparios TB atvejų ir atliekančių atsparumo antros eilės vaistams tyrimus, didžiausias sergamumas YVA-TB yra Lietuvoje (24,7%) [7]. Siekdamas optimalios DVA-TB ir YVA-TB kontrolės, Rytų Europos (tarp jų – ir Baltijos regiono) šalys susiduria su tokiais iššūkiais, kaip ribotos tinkamų gydymo režimų, pacientų stacionarizavimo, laboratorijų gerinimo bei gydymo finansavimo galimybės, žmogiškųjų išteklių trūkumas, didelis rizikos grupių paplitimas visuomenėje [13].

10.3 Vaistams atsparios TB rizikos veiksniai Europoje ir pasaulyje

Europoje ir už jos ribų atliktuose tyrimuose, galima pastebėti, kad vaistams atspari TB dažnesnė tarp šių grupių: vyrų, jaunesnių žmonių, piktnaudžiaujančių alkoholiu, rūkančių, praeityje gydytų dėl plaučių TB, sergančių kavernine plaučių TB, CD, infekuotų žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV), asmenų, turėjusių kontaktą su sergančiuoju vaistams atsparia TB; nurodoma ir galima socialinių veiksnių – imigracijos, buvusio įkalinimo, mažų mėnesinių pajamų, įtaka [12,14-19]. Didelės įtakos atsparumo vaistams nuo TB išsivystymui turi gydymo nutraukimas ar gydymo režimo nesilaikymas – jaunesni, nestabilias pajamas turintys, į alkoholio ar narkotikų vartojimą linkę asmenys labiausiai

sietini su gydymo režimo pažeidimu [20]. Latvijos tyrėjai nustatė, jog tarp sergančiųjų YVA-TB, lyginant su sergančiais DVA-TB, buvo žymiai daugiau moterų, nepilnamečių pacientų, turėjusių kontaktą su DVA-TB nešiotojais, ŽIV infekuotųjų ir narkotikų vartotojų; dauguma YVA-TB pacientų buvo patyrę DVA-TB atkrytį arba nesėkmingai gydyti dėl DVA-TB [21].

10.4 Veiksniai, turintys įtakos vaistams atsparios TB baigtims Rytų Europoje ir Lietuvoje

Rytų Europos šalyse, susiduriančiose su sunkiai kontroliuojamos TB problema, atliekami tyrimai, kuriais siekiama įvertinti, kaip įvairūs veiksniai turi įtakos vaistams atsparios TB gydymo baigčiai. Nustatytas nepalankių gydymo baigčių (tai – mirtis, gydymo nesėkmė, savavališkai nutrauktas gydymas) ryšys su amžiumi, didesniu nei 44 m., ŽIV infekcija (ypač, jei pacientams netaikoma antiretrovirusinė (ARV) terapija), anksčiau taikytu gydymu nuo TB, RAB nustatymu skrepliuose gydymo pradžioje, didesniu atsparumu vaistams nuo TB, svorio netekimu (arba jo nepriaugimu) gydymo metu, įkalnimu praeityje [22-24]. Pastebėta, kad sėkmingos gydymo baigtys (pasveikimas ir gydymo kurso užbaigimas [9]) dažnesnės tarp pacientų, praeityje negydytų nuo TB [24]. Įvertinus 1809 DVA-TB ir YVA-TB atvejus, gydytus Lietuvoje 2002-2008 metais, nustatyta, kad blogam išgyvenamumui įtakos turėjo socialiniai faktoriai, gyvenimas kaime, infekuotumas ŽIV ir ligą sukėlusios *Beijing* genotipo šeimos padermės; negana to, Lietuvos žmonių, sergančių atspariomis TB formomis, išgyvenamumo vidurkis apskritai nesieka net 5 metų [8].

10.5 Veiksniai, turintys įtakos vaistams atsparios TB gydymo baigtims Azijoje

Kai kurių Azijoje atliktų tyrimų rezultatai skelbia, kad veiksniai, susiję su nepalankiomis DVA-TB ir YVA-TB gydymo išeitėmis, yra rūkymas [25], alkoholio vartojimas [25,26], gretutinės ligos, didesnis atsparumas vaistams [27], pacientų amžius, didesnis nei 44 metai, gyvenimas kaime, kaverninė TB forma [28], ŽIV infekcija, dviejų ar daugiau TB gydymo kursų skyrimas [29]. Kaip palankią gydymo baigtį lemiančius veiksnius, nagrinėtų straipsnių autoriai nurodo didesnę albumino kiekį kraujo serume [27], moterišką lytį, teigiamą radiologinio tyrimo dinamiką, skreplių konversiją per pirmus 3 gydymo mėnesius (kai dvejuose iš eilės skreplių mėginiuose, paimtuose ne mažesniu nei 30 dienų skirtumu, mikroskopiškai nebenustatomos RAB [9]) [25].

10.6 Veiksniai, turintys įtakos vaistams atsparios TB gydymo baigtims Afrikoje

Nesėkmingos atsparios TB gydymo baigtys – svarbi problema ir Afrikoje [30]. Pietų Afrikos Respublikoje (PAR) atliktame tyrime, kurio imtis 17 697 pacientų, sergančių DVA-TB, *pre-XDR-TB* ir YVA-TB, nustatyta, kad įtakos letaliai gydymo baigčiai turi didesnis atsparumas vaistams nuo TB, infekuotumas ŽIV, nevartojant ARV, RAB nustatymas skrepliuose gydymo pradžioje, anksčiau taikytas gydymas dėl TB bei vyresnis amžius (daugiau nei 60 m.); sėkmingoms gydymo baigtims įtakos turi mažesnės apimties atsparumas vaistams nuo TB, ŽIV infekcijos nebuvimas arba infekuotųjų ŽIV gydymas ARV, moteriška lytis, gydymo pradžioje mikroskopiškai skrepliuose nenustatytos RAB

bei jaunesnis pacientų amžius (mažiau 15 m.) [31]. Kitame tyrime nurodoma, jog nesėkmingoms gydymo išeitims reikšmės turi vyriška pacientų lytis, mažesnė kūno masė diagnozės nustatymo metu, prastas atsakas peroraliniams vaistams nuo TB [32].

10.7 Rekomendacijos

DVA-TB ir YVA-TB gydymo bei kontrolės klaidos laikomos visuotine problema [33]. Europos klinikinės mikrobiologijos ir infekcinių ligų draugija nurodo, jog tam, kad būtų pasiekta geresnių rezultatų šios infekcijos valdyme, ypatingo dėmesio skirti reikia prevencijai – čia lemiamą vaidmenį turi greita naujų DVA-TB ir YVA-TB atvejų diagnostika bei laiku pradėtas gydymas, specialių priemonių, galinčių apsaugoti nuo infekcijos plitimo medicinos darbuotojus bei pacientus sveikatos priežiūros įstaigose taikymas, atrankinis didesnės rizikos grupių tikrinimas, profilaktinio gydymo skyrimas asmenims, turėjusiems kontaktą su vaistams atsparia TB [34]. Kadangi prastas vaistams atsparios TB valdymas glaudžiai susijęs su dideliais gydymo režimo pažeidimo mastais bei ribotomis ambulatorinių pacientų kontrolės galimybėmis, Lietuvos tyrėjai teigia, jog svarbu užtikrinti ambulatorinio ligos gydymo prieinamumą kuo daugiau šalies pirminės sveikatos priežiūros įstaigų bei ragina atkreipti dėmesį į socialinių problemų, apsunkinančių ambulatorinį gydymą, sprendimą [5].

11. TYRIMO METODIKA

Į tyrimą įtraukti 64 pacientai, 2014 m. gydyti LSMUL KK filiale RTL Rezistentinės TB skyriuje ir LSMUL KK Pulmonologijos klinikoje dėl vaistams atsparios TB. Analizuoti tiek nauji vaistams atsparios TB atvejai, tiek pakartotinio gydymo atvejai. Atlikta retrospektyvinė pacientų ligos istorijų duomenų analizė, įvertintos dažniausios pacientų gydymo išeitys, ir jų ryšys su skirtingais veiksniais. Gydymo išeitys išskirtos į palankias (pasveikimas) ir nepalankias (mirtis, gydymo nesėkmė, gydymo nutraukimas). Duomenys apie pacientų gydymo išeitis gauti iš ligos istorijų ir Lietuvos TB registro. Į skaičiavimus, nustatant skirtingų veiksnių ryšį su gydymo baigtimis, gydymo nesėkmės atvejai įtraukti nebuvo (jų per mažai, kad būtų galima atlikti statistinius skaičiavimus). Gydymo nutraukimas į skaičiavimus įtrauktas tik vertinant alkoholio vartojimo, amžiaus bei lyties įtaką gydymo baigtims. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant statistinę programą SPSS 20.0, gydymo išeičių su skirtingais veiksniais ryšio nustatymui taikytas Chi kvadrato testas. Skirtumas laikytas statistiškai reikšmingu, jei $p < 0,05$.

12. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

12.1 Lytis ir amžius

Analizuotos 64 pacientų ligos istorijos. 56 (87,5%) tiriamieji – vyrai, 8 (12,5%) – moterys. Pacientai suskirstyti į dvi amžiaus grupes – pirmąją grupę sudarė jaunesni nei 50 m., antrąją – 50 m. ir vyresni. Jaunesnių nei 50 m. buvo 39 (60,9%), 50 m. ir vyresnių – 25 (39,1%).

12.2 Atsparumo vaistams nuo TB formų pasiskirstymas tarp pacientų

Tarp pacientų stebėtos šios atsparumo vaistams formos: DVA-TB, *pre-XDR-TB*, YVA-TB ir polirezistentiška TB. Minėtų atsparumo vaistams formų pasiskirstymas nurodytas 1 lentelėje.

1 lentelė. Atsparumo vaistams nuo TB formų pasiskirstymas tarp pacientų

Atsparumo formos	Atvejų skaičius	Procentais (%)
DVA-TB	14	21,9
<i>Pre-XDR-TB</i>	23	35,9
YVA-TB	16	25,0
Polirezistentiška TB	11	17,2
Iš viso:	64	100

12.3 Gretutinės ligos

Vertinant gretutines patologijas, nenustatyta nė vieno AIDS atvejo, 3 pacientai (4,7%) sirgo onkologinėmis ligomis, 5 (7,8%) asmenys sirgo CD, 3 tiriamieji (4,7%) sirgo LIL (2 iš jų – diabetine nefropatija).

12.4 Klinikinės TB ypatybės

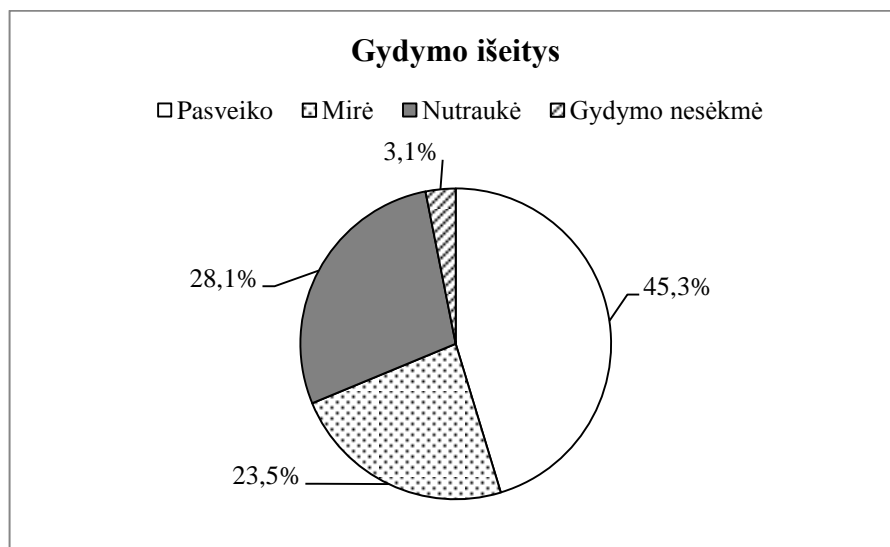
Tarp tiriamųjų buvo stebimos 4 radiologinės plaučių TB formos: dažniausiai diagnozuota infiltracinė TB – 45 atvejai (70,3%); diseminuota TB – 11 atvejų (17,2%), fibrokaverninė TB – 6 atvejai (9,4%). Mažiausiai buvo pacientų, sirgusių cirozine TB forma – 2 (3,1%). Didžiajai daliai ligonių stebėtas TB proceso išplitimas abiejuose plaučiuose – tokių atvejų buvo 52 (81,2%). Vienas plautis pažeistas buvo 12 sirgusiųjų (18,8%). Tyrimo metu įvertintas ir TB pažeistų plaučių skilčių skaičius: proceso išplitimas vienoje skiltyje nustatytas 11 pacientų (17,2%), dvejose skiltyse – 21 pacientui (32,8%), trejose skiltyse – 6 pacientams (9,4%), keturiose – 11 pacientų (17,2%), visose penkiose – 15 pacientų (23,4%). Atlikus mikroskopinį skreplių tyrimą, prieš pradedant gydymą, RAB nustatytos 43 pacientams (67,2%), o 21 tiriamojo (32,8%) skrepliuose RAB nerasta (šiems pacientams RAB skrepliuose nustatytos vėliau).

12.5 Žalingi įpročiai

Vertinant tirtų pacientų žalingus įpročius, buvo rinkti duomenys apie rūkymą ir alkoholio vartojimą. Anamnezės surinkimo metu 56 (87,5%) pacientai nurodė, kad rūko, 8 (12,5%) – jog nerūko. Rūkymo intensyvumas buvo vertinamas dviem aspektais – surūkomų cigarečių per dieną skaičiumi ir rūkymo trukme metais. Tiek surūkomų cigarečių skaičius per dieną, tiek rūkymo trukmė metais padalinti į dvi grupes: iki 10; 10 ir daugiau (atitinkamai cigarečių per dieną arba metų). Toks skirstymas pasirinktas, atsižvelgiant į Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (LR SAM) pateiktus klausimynus TB pacientų ligos istorijose. Surūkančiųjų iki 10 cigarečių per dieną buvo 15 pacientų (26,8%), o 10 ir daugiau – 41 (73,2%). Vertinant rūkymo trukmę metais, pastebėta, kad rūkančiųjų mažiau nei 10 metų buvo 6 (10,7%), o rūkančiųjų 10 metų ir daugiau – 50 (89,3%). Alkoholio vartojimas nurodytas 36 (56,3%) pacientų ligos istorijose, tuo tarpu mažesnę dalį – 28 (43,8%) teigė, jog alkoholio nevartoja.

12.6 Gydomo išeičių pasiskirstymas tarp tiriamųjų

Gydomo išeitys pasiskirstė taip: 29 (45,3%) pasveiko, 2 (3,1%) registruota gydymo nesėkmė, 15 (23,5%) mirė, 18 (28,1%) nutraukė gydymą (1 pav.) Išskiriant gydymo išeitį į palankias (pasveikimas) ir nepalankias (gydymo nutraukimas, gydymo nesėkmė, mirtis), pasiskirstymas atitinkamai yra 45,3% ir 54,7%. Į veiksnių ryšio su gydymo baigtimis skaičiavimus gydymo nesėkmė nebuvo įtraukta, nes atvejų yra per mažai, kad būtų galima atlikti statistinius skaičiavimus. Gydymo nutraukimas skaičiavimuose naudotas tik nustatant alkoholio, amžiaus ir lyties įtaką gydymo baigtims.



1 pav. Gydymo išeičių pasiskirstymas tarp tiriamųjų

12.7 Vaistų atsparumo formos įtaka vaistams atsparios TB gydymo baigtims

Vertintas vaistų atsparumo formos ryšys su mirtimi ir pasveikimu.

Atlikus skaičiavimus, statistiškai reikšmingo ryšio tarp vaistų atsparumo ir vaistams atsparios TB gydymo baigčių nenustatyta ($p>0,05$). Gydymo išeičių (pasveikimo ir mirties) pasiskirstymas tarp pacientų su skirtingomis atsparumo vaistams formomis nurodytas 2 lentelėje. Tuo tarpu, kai kurių užsienyje atliktų tyrimų rezultatai skelbia, jog ryšys tarp atsparumo vaistams nuo TB formos ir gydymo baigčių egzistuoja. Bulgarijoje atlikto tyrimo metu (imtis – 50 pacientų) nustatyta, jog mirtis YVA-TB pacientų grupėje buvo dažnesnė (75%), lyginant DVA-TB grupę (30,9%), kai $p<0,05$ [24]. Afrikos tyrėjai nustatė, jog atsparumas antros eilės vaistams nuo TB buvo stipriausias prognostinis veiksnys letaliai gydymo baigčiai – YVA-TB atvejų išeitis dažniau buvo letalios, lyginant su mažesnio atsparumo formomis (imtis – 17 697 pacientai) [31]. Azijos mokslininkų duomenimis, YVA-TB taip pat siejama su nepalankiomis gydymo baigtimis (imtis – 202 pacientai) [35].

Neatitikimui įtakos galėjo turėti per maža šio tyrimo imtis (į skaičiavimus įtraukti 44 pacientai – tie, kurių gydymo baigtys buvo pasveikimas arba mirtis) ir kitoks atsparumo vaistams formų grupavimas (pvz., nors minėto Bulgarijoje atlikto tyrimo imtis panaši – 50 pacientų, tačiau kitaip nei šiame tyrime, bulgarų išskirtos tik DVA-TB ir YVA-TB grupės).

2 lentelė. Gydymo išeičių (pasveikimo ir mirties) pasiskirstymas tarp pacientų su skirtingomis atsparumo vaistams formomis

Atsparumo formos	Pasveiko	Mirė
DVA-TB	7	2
<i>Pre-XDR-TB</i>	11	4
YVA-TB	4	6
Polirezistentiška TB	7	3
Iš viso:	29	15

12.8 Gretutinių ligų įtaka vaistams atsparios TB gydymo baigtims

Vertinta gretutinių ligų įtaka letaliai baigčiai ir pasveikimui.

Nustatytas onkologinių ligų ryšys su gydymo baigtimis ($p=0,034$) – visi 3 (100 proc.) onkologinėmis ligomis sirgę pacientai, gydant vaistams atsparią TB, mirė. Statistiškai reikšmingo ryšio tarp CD bei LIL ir gydymo baigčių nenustatyta ($p>0,05$). Kadangi pacientų, sirgusių AIDS, imtyje nebuvo, ryšio su gydymo baigtimis nustatyti nepavyko. Nedidelė tyrimo imtis ir mažas gretutinių ligų atvejų skaičius galėjo turėti įtakos rezultatams, kurių mažas statistinis patikimumas (t.y., $p>0,05$). Tarp gretutinių ligų, galinčių turėti įtakos vaistams atsparios TB gydymo išeitims, pasaulyje daug dėmesio skiriama AIDS – skirtingų šalių mokslininkų duomenimis, ŽIV infekuotųjų asmenų gydymo baigtys yra blogesnės [14,22,30,36]. Apie CD įtaką gydymo išeitims yra labai skirtingų rezultatų – vieni

skelbia, jog antro tipo CD turi ryšį su gydymo nesėkme bei TB atkryčiu [37], tuo tarpu kai kuriose publikacijose teigiama, kad ryšio tarp CD ir vaistams atsparios TB gydymo išiečių nėra [38]. Tuo tarpu užsienio tyrėjų duomenų apie LIL ir onkologinių ligų ryšį su gydymo baigtimis prieinamose duomenų bazėse nerasta.

12.9 Klinikinių TB ypatybių įtaka vaistams atsparios TB gydymo baigtims

Vertinta TB klinikinių ypatybių įtaka letaliai baigčiai ir pasveikimui.

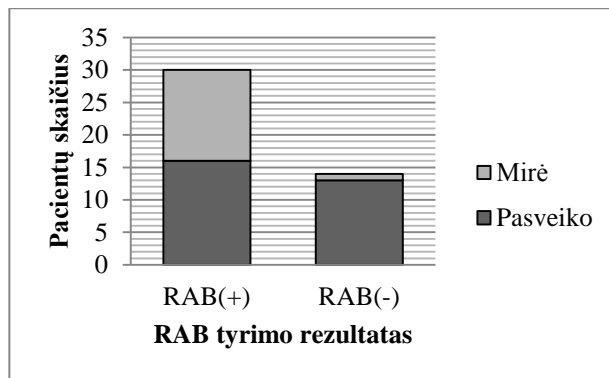
Nustatyta, kad radiologinė TB forma (infiltracinė, diseminuota, fibrokaverninė, cirozinė) turi įtakos gydymo baigtims ($p=0,024$) – pasveikimo atvejai dažnesni, sergant infiltracine TB (iš 45 infiltracine TB sirgusiųjų pacientų 53,3% pasveiko), o mirties – diseminuota (iš 11 pacientų, sirgusių diseminuota TB, 63,6% mirė). Tuo tarpu Azijos tyrėjų duomenys skelbia kitokius rezultatus – nepalankios gydymo išieitys siejamos su sunkesne radiologine forma – kavernine TB (imtis – 179 pacientai) [28]. Tai, kad šiame tyrime nustatyta, jog su letalia išieitimi ryšį turi diseminuota TB forma, galėjo lemti santykinai mažas fibrokaverninės TB atvejų skaičius – ji buvo diagnozuota 6 pacientams.

Tyrimo metu nustatyta, kad gydymo išieitims įtakos turėjo TB proceso išplitimas plaučių skiltyse ($p=0,047$). Gydymo baigčių (pasveikimo ir mirties) pasiskirstymas tarp pacientų su skirtingu TB išplitimu plaučių skiltyse nurodytas 3 lentelėje. Pastebima, kad 1-2 skilčių pažeidimas turi įtakos palankiai gydymo baigčiai, o 5 skilčių – nepalankiai. Prieinamose duomenų bazėse užsienyje atliktų tyrimų apie proceso išplitimo plaučių skiltyse ryšį su gydymo baigtimis nerasta.

3 lentelė. Gydymo baigčių (pasveikimo ir mirties) pasiskirstymas tarp pacientų su skirtingu TB išplitimu plaučių skiltyse

Pažeistų skilčių skaičius	Pasveiko	Mirė
1	8	1
2	11	2
3	2	2
4	5	4
5	3	6
Iš viso:	29	15

Iš 43 pacientų, kuriems skrepliuose buvo nustatyta RAB (RAB(+)) gydymo pradžioje, 16 pasveiko, 14 mirė; tarp 21 tiriamojo, kuriems RAB pradėjus gydymą nenustatyta (RAB(-)), 13 pasveiko, 1 mirė (2 pav.). Pastebėta, kad tarp asmenų, kurių RAB(-), dominuojanti gydymo baigtis yra pasveikimas ($p=0,015$). Tą patį skelbia ir skirtingose pasaulio šalyse atliktų tyrimų rezultatai – RAB nustatymas gydymo pradžioje turi įtakos letalioms gydymo baigtims [24,31,35].



2 pav. Gydomo išeičių pasiskirstymas tarp RAB(+) ir RAB(-) pacientų ($p < 0,05$)

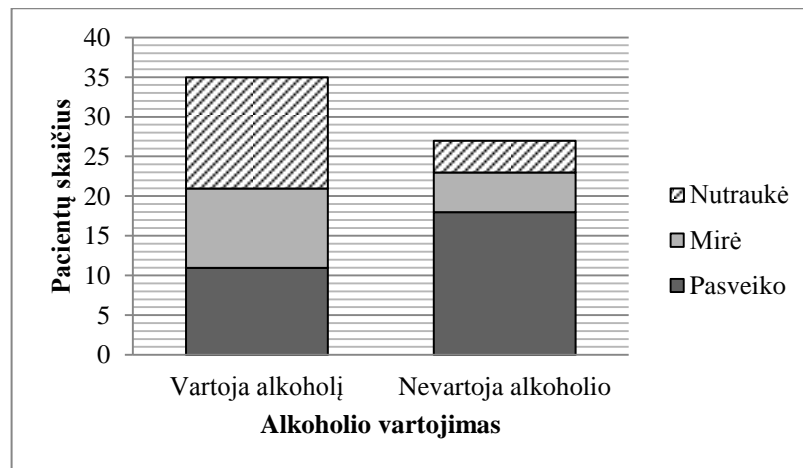
12.10 Žalingų įpročių įtaka gydymo baigtims

Vertinta rūkymo įtaka letaliai baigčiai ir pasveikimui.

Tarp rūkančiųjų pacientų 23 pasveiko, 14 mirė, tarp nerūkančiųjų – 6 pasveiko, 1 mirė. Tyrime nustatyta, jog rūkymas neturėjo ryšio su gydymo baigtimis ($p > 0,05$), tačiau tokį rezultatą lemti galėjo netolygus rūkančiųjų ir nerūkančiųjų pacientų pasiskirstymas: iš 44 įskaičiavimus įtrauktų pacientų (tų, kurių gydymo baigtys buvo pasveikimas arba mirtis), 37 buvo rūkantys ir tik 7 nerūkantys. Rūkymo trukmė metais ir per dieną surūkomų cigarečių skaičius taip pat neturėjo ryšio su gydymo išitėmis (abiem atvejais $p > 0,05$). Tuo tarpu užsienio tyrėjų gauti rezultatai kontroversiški – kai kuriuose pasaulyje atliktuose tyrimuose skelbiama, kad rūkymas turi įtakos nepalankiai ligos baigčiai [25], tačiau randama ir duomenų, jog ryšio tarp šio veiksnio ir gydymo išeičių nėra [38]. Apie surūkomų per dieną cigarečių skaičiaus ir rūkymo trukmės metais įtaką vaistams atsparios TB gydymo išeitims duomenų užsienio literatūroje nerasta.

Vertinta alkoholio vartojimo įtaka letaliai baigčiai, pasveikimui ir gydymo nutraukimui.

Tyrimo metu nustatyta, kad egzistuoja statistiškai reikšmingas ryšys tarp alkoholio vartojimo ir gydymo išeičių ($p = 0,018$): 11 alkoholi vartojančių asmenų pasveiko, 10 mirė ir 14 nutraukė gydymą. Tarp alkoholio nevartojančių pacientų 18 pasveiko, 5 mirė, 4 nutraukė gydymą. 4 paveikslėlyje matoma, kad nepalankios gydymo išeitys būdingesnės alkoholio vartotojams, o pasveikimas sudaro didžiąją dalį alkoholio nevartojančių asmenų gydymo baigčių (3 pav.). Užsienyje atliktų tyrimų rezultatai patvirtina, jog ryšys tarp alkoholio vartojimo ir gydymo išeičių egzistuoja – alkoholio vartotojų gydymo baigtys dažniau būna nepalankios [20,38].

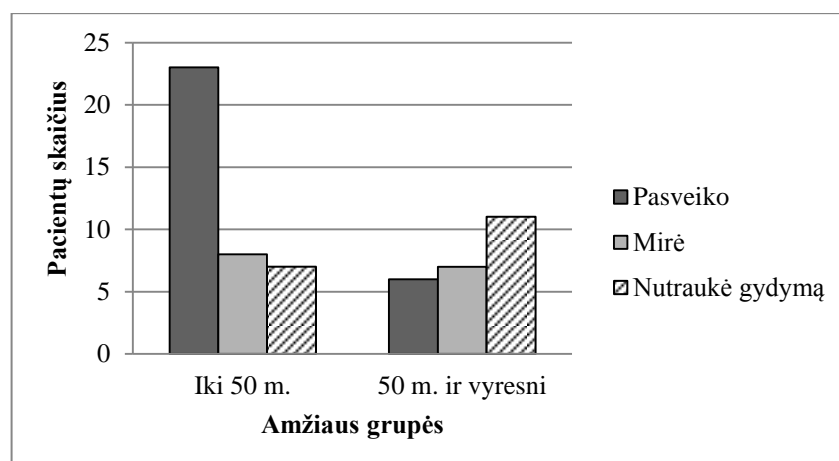


3 pav. Gydomo išeičių pasiskirstymas tarp piktnaudžiaujančių ir nepiktnaudžiaujančių alkoholiu pacientų ($p < 0,05$)

12.11 Amžiaus įtaka vaistams atsparios TB gydymo baigtims

Vertinta amžiaus įtaka mirčiai, pasveikimui, gydymo nutraukimui.

Pastebėta, kad tarp jaunesnių nei 50 m. pacientų 23 pasveiko, 8 mirė, 7 nutraukė gydymą. 50 metų ir vyresnių tiriamųjų gydymo baigčių pasiskirstymas buvo toks: 6 pasveiko, 7 mirė, 11 gydymą nutraukė. Nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp pacientų amžiaus ligos diagnozavimo metu ir gydymo išeičių ($p = 0,017$): tarp jaunesnių nei 50 m. asmenų dažnesnis pasveikimas, tuo tarpu tarp 50 metų ir vyresnių pacientų daugiau buvo mirties ir gydymo nutraukimo atvejų (4 pav.) Kai kurių pasaulyje atliktų tyrimų rezultatai taip pat skelbia, jog amžius turi įtakos nepalankioms gydymo baigtims – jos dažnesnės tarp vyresnių nei 44 ar 45 m. pacientų [22,28]. Tačiau yra ir šaltinių, tvirtinančių, jog jaunesnio amžiaus pacientai labiau linkę pažeisti gydymo režimą [20].



4 pav. Gydomo išeičių pasiskirstymas tarp amžiaus grupių ($p < 0,05$)

12.12 Lyties įtaka vaistams atsparios TB gydymo baigtims

Vertinta lyties įtaka mirčiai, pasveikimui, gydymo nutraukimui.

Gydymo baigtys tarp vyrų pasiskirstė taip: 25 pasveiko, 14 mirė, 15 nutraukė gydymą. Tarp tiriamųjų moterų 4 pasveiko, 1 mirė, 3 nutraukė gydymą. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp pacientų lyties ir gydymo baigčių nenustatyta ($p>0,05$), tačiau tokiam rezultatui galėjo turėti įtakos netolygus lyčių pasiskirstymas – vyrų ir moterų santykis tyrimo imtyje 7:1. Tuo tarpu užsienio tyrėjai nustatė, kad lytis turi įtakos gydymo išėjimams: vieni autoriai pastebėjo, kad vyriška lytis turi ryšį su nepalankiomis gydymo išėjimais [35], kiti – kad moteriška lytis yra palankios baigties prognostinis faktorius [25,31].

13. IŠVADOS

- 1) Atsparumas vaistams nuo tuberkuliozės gydymo išėjimams įtakos neturėjo ($p < 0,05$).
- 2) Gretutinės onkologinės ligos turėjo ryšį su letalia vaistams atsparios TB gydymo išėjimais ($p < 0,05$), tuo tarpu statistiškai reikšmingo gydymo išėjimų ryšio su kitomis patologijomis (AIDS, LIL, CD) nestebėta ($p > 0,05$).
- 3) Daugiau nei pusė infiltracine TB sirgusių pacientų pasveiko, tuo tarpu tarp diseminuotos TB pacientų dažnesni buvo mirties atvejai ($p < 0,05$); neigiamas RAB tyrimo rezultatas gydymo pradžioje gali būti siejamas su didesne pasveikimo tikimybe ($p < 0,05$).
- 4) Rūkymo ryšio su gydymo išėjimais nestebėta ($p > 0,05$); tuo tarpu alkoholį vartojančių pacientų gydymo baigtys dažniau būna nepalankios, o nevartojantys alkoholio dažniau pasveiksta ($p < 0,05$).
- 5) Gydymo išėjys skyrėsi tarp amžiaus grupių – jaunesni pacientai dažniau pasveiksta, o vyresniems būdingesnės nepalankios baigtys ($p < 0,05$); tuo tarpu lytis gydymo baigtims įtakos neturėjo ($p > 0,05$).

14. REKOMENDACIJOS

1) Nepalankios gydymo baigtys pasireiškė kiek daugiau nei pusei pacientų. Joms įtakos turi gausus alkoholio vartojimas, todėl manome, kad griežtesnė alkoholio kontrolė prisidėtų, siekiant sėkmingo TB gydymo. Kadangi gydymo nutraukimo dažnis yra aukštas, svarbu užtikrinti pacientų gydymo kontrolę (tiek stacionare, tiek tęsiant gydymą ambulatoriškai).

2) Tikslinga būtų apsvarstyti pacientų rūkymo klausimyno redagavimą ministerijos patvirtintose ligos istorijos formose; dokumente intervalų ribos neaiškios, ne visai aiškus intervalų pagrindumas; gydytojams pulmonologams priimtinesnis ir didesnę praktinę reikšmę turintis yra pakmečių skaičiavimo būdas.

15. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 2014.
2. Falzon D, Mirzayev F, Wares F, Baena IG, Zignol M, Linh N, et al. Multidrug-resistant tuberculosis around the world: what progress has been made? *European Respiratory Journal*. 2015 Jan 1;45(1):150-60.
3. Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet*. 2016;387:1211-1226.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. World Health Organization; 2016.
5. Musteikienė G, Miliauskas S, Sakalauskas R, Vitkauskienė A, Žemaitis M. Multidrug-resistant tuberculosis in Lithuania—Still a long way ahead. *Medicina*. 2016 Dec 31;52(2):69-78.
6. Matteelli A, Roggi A, Carvalho AC. Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management. *Clinical epidemiology*. 2014;6:111.
7. European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015. Stockholm, Sweden: ECDC; 2015.
8. Balabanova Y, Radiulyte B, Davidaviciene E, Hooper R, Ignatyeva O, Nikolayevskyy V, Drobniewski FA. Survival of drug resistant tuberculosis patients in Lithuania: retrospective national cohort study. *BMJ open*. 2011 Jan 1;1(2):e000351.
9. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. World Health Organisation; 2013.
10. Sotgiu G, Ferrara G, Matteelli A, Richardson MD, Centis R, Ruesch-Gerdes S, et al. Epidemiology and clinical management of XDR-TB: a systematic review by TBNET. *European Respiratory Journal*. 2009 Apr 1;33(4):871-81.
11. Banerjee R, Allen J, Westenhouse J, Oh P, Elms W, Desmond E, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis in California, 1993–2006. *Clinical Infectious Diseases*. 2008 Aug 15;47(4):450-7.

12. Ignatyeva O, Balabanova Y, Nikolayevskyy V, Koshkarova E, Radiulyte B, Davidaviciene E, et al. Resistance profile and risk factors of drug resistant tuberculosis in the Baltic countries. *Tuberculosis*. 2015 Sep 30;95(5):581-8.
13. Acosta CD, Dadu A, Ramsay A, Dara M. Drug-resistant tuberculosis in Eastern Europe: challenges and ways forward. *Public Health Action*. 2014 Oct 21;4(2):S3-12.
14. Van Altena R, De Vries G, Haar CH, de Lange WC, Magis-Escurra C, van den Hof S, et al. Highly successful treatment outcome of multidrug-resistant tuberculosis in the Netherlands, 2000–2009. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015 Apr 1;19(4):406-12.
15. Magee MJ, Kempker RR, Kipiani M, Gandhi NR, Darchia L, Tukvadze N, et al. Diabetes mellitus is associated with cavities, smear grade, and multidrug-resistant tuberculosis in Georgia. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015 Jun 1;19(6):685-92.
16. Kempker RR, Kipiani M, Mirtskhulava V, Tukvadze N, Magee MJ, Blumberg HM. Acquired drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and poor outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Emerging Infectious Diseases*. 2015 Jun;21(6):992.
17. Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, Sahalchyk E, Astrauko A, Hoffner S, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. *Bulletin of the World Health Organization*. 2013 Jan;91(1):36-45.
18. Mulu W, Mekkonen D, Yimer M, Admassu A, Abera B. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis patients in Amhara National Regional State. *African health sciences*. 2015 Jun;15(2):368-77.
19. Brode SK, Varadi R, McNamee J, Malek N, Stewart S, Jamieson FB, et al. Multidrug-resistant tuberculosis: Treatment and outcomes of 93 patients. *Canadian Respiratory Journal*. 2015;22(2):97-102.
20. Kendall EA, Theron D, Franke MF, van Helden P, Victor TC, Murray MB, et al. Alcohol, hospital discharge, and socioeconomic risk factors for default from multidrug resistant tuberculosis treatment in rural South Africa: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2013 Dec 13;8(12):e83480.
21. Kuksa L, Riekstina V, Leimane V, Ozere I, Skenders G, Van den Bergh R, et al. Multi- and extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia: trends, characteristics and treatment outcomes. *Public Health Action*. 2014 Oct 21;4(2):S47-53.

22. Khaliuikin A, Kumar AM, Skrahina A, Hurevich H, Rusovich V, Gadoev J, et al. Poor treatment outcomes among multidrug-resistant tuberculosis patients in Gomel Region, Republic of Belarus. *Public Health Action*. 2014 Oct 21;4(2):S24-8.
23. Dolgusev O, Obevezenco N, Padalco O, Pankrushev S, Ramsay A, Van den Bergh R, et al. Pattern of primary tuberculosis drug resistance and associated treatment outcomes in Transnistria, Moldova. *Public Health Action*. 2014 Oct 21;4(2):S64-6.
24. Milanov V, Falzon D, Zamfirova M, Varleva T, Bachiyska E, Koleva A, et al. Factors associated with treatment success and death in cases with multidrug-resistant tuberculosis in Bulgaria, 2009–2010. *International Journal of Mycobacteriology*. 2015 Jun 30;4(2):131-7.
25. Jain K, Desai M, Solanki R, Dikshit RK. Treatment outcome of standardized regimen in patients with multidrug resistant tuberculosis. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2014 Apr;5(2):145.
26. Duraisamy K, Mrithyunjayan S, Ghosh S, Nair SA, Balakrishnan S, Subramoniapillai J, et al. Does Alcohol consumption during multidrug-resistant tuberculosis treatment affect outcome? A population-based study in Kerala, India. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014 Jun;11(5):712-8.
27. Kim HR, Hwang SS, Kim HJ, Lee SM, Yoo CG, Kim YW, et al. Impact of extensive drug resistance on treatment outcomes in non-HIV-infected patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2007 Nov 15;45(10):1290-5.
28. Khan MA, Mehreen S, Basit A, Khan RA, Jan F, Ullah I, et al. Characteristics and treatment outcomes of patients with multi-drug resistant tuberculosis at a tertiary care hospital in Peshawar, Pakistan. *Saudi Medical Journal*. 2015 Dec;36(12):1463.
29. Phuong NT, Nhung NV, Hoa NB, Thuy HT, Takarinda KC, Tayler-Smith K, et al. Management and treatment outcomes of patients enrolled in MDR-TB treatment in Viet Nam. *Public health action*. 2016 Mar 21;6(1):25-31.
30. Brust JC, Gandhi NR, Carrara H, Osburn G, Padayatchi N. High treatment failure and default rates for patients with multidrug-resistant tuberculosis in KwaZulu-Natal, South Africa, 2000–2003. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2010 Apr 1;14(4):413-9.
31. Schnippel K, Shearer K, Evans D, Berhanu R, Ndjeka N. Predictors of mortality and treatment success during treatment for rifampicin-resistant tuberculosis within the South African National

- TB Programme, 2009 to 2011: a cohort analysis of the national case register. *International Journal of Infectious Diseases*. 2015 Oct 31;39:89-94.
32. Elliott E, Draper HR, Baitsiwe P, Claassens MM. Factors affecting treatment outcomes in drug-resistant tuberculosis cases in the Northern Cape, South Africa. *Public Health Action*. 2014 Sep 21;4(3):201-3.
 33. Nathanson E, Nunn P, Uplekar M, Floyd K, Jaramillo E, Lönnroth K, et al. MDR tuberculosis – critical steps for prevention and control. *New England Journal of Medicine*. 2010 Sep 9;363(11):1050-8.
 34. Fox GJ, Schaaf HS, Mandalakas A, Chiappini E, Zumla A, Marais BJ. Preventing the spread of multidrug-resistant tuberculosis and protecting contacts of infectious cases. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017 Mar 23(3):147-153.
 35. Jeon DS, Shin DO, Park SK, Seo JE, Seo HS, Cho YS, et al. Treatment outcome and mortality among patients with multidrug-resistant tuberculosis in tuberculosis hospitals of the public sector. *Journal of Korean Medical Science*. 2011 Jan 1;26(1):33-41.
 36. Marks SM. Treatment practices, outcomes, and costs of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, United States, 2005–2007. *Emerging Infectious Diseases*. 2014;20(5):812-821.
 37. Perez-Navarro LM, Restrepo BI, Fuentes-Dominguez FJ, Duggirala R, Morales-Romero J, López-Alvarenga JC, et al. The effect size of type 2 diabetes mellitus on tuberculosis drug resistance and adverse treatment outcomes. *Tuberculosis*. 2017 Mar 31;103:83-91.
 38. Duraisamy K, Mrithyunjayan S, Ghosh S, Nair SA, Balakrishnan S, Subramoniapillai J, et al. Does Alcohol consumption during multidrug-resistant tuberculosis treatment affect outcome? A population-based study in Kerala, India. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014 Jun;11(5):712-8.